МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002605 - 290814
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАПЕЦИТОВЕР

Регистрационный номер

Торговое название препарата Капецитовер

Международное непатентованное название Капецитабин (Capecitabine)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество		
Капецитабин	150 мг	500 мг
Вспомогательные вещества для получения ядра таблетки массой	*190 мг*	*620 мг*
Лактоза безводная (лактопресс)	17,6 мг	41,9 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	9,5 мг	31,0 мг
Натрия кроскарбоксиметилцеллюлоза (натрия кроскармеллоза)	9,5 мг	31,0 мг
Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)	1,5 мг	9,9 мг
Магния стеарат	1,9 мг	6,2 мг
Вспомогательные вещества для получения таблетки, покрытой пленочной оболочкой, массой	*195 мг*	*638 мг*
Опадрай II светло-оранжевый	5,0 мг	
[гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)	28,0 %	
лактозы моногидрат	36,0 %	
макрогол (полиэтиленгликоль 4000)	10,0 %	
титана диоксид	23,72 %	
алюминиевый лак на основе солнечного заката желтого	2,25 %	
железа оксид черный]	0,03 %	
Опадрай II оранжевый		18,0 мг
[гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)		28,0 %
лактозы моногидрат		36,0 %
макрогол (полиэтиленгликоль 4000)		10,0 %
титана диоксид		19,42 %
алюминиевый лак на основе солнечного заката желтого		6,56 %
алюминиевый лак на основе понсо 4R]		0,02 %

Описание

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета (дозировка 150 мг) и оранжевого цвета (дозировка 500 мг). На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа Противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ [L01BC06]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Капецитабин - производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. *In vitro* капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* превращается во фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие ФУ на здоровые ткани организма.

Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального назначения капецитабина больным колоректальным раком концентрация ФУ в ткани опухоли больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях в 3,2 раза (диапазон от 0,9 до 8,0). Соотношение концентраций ФУ в ткани опухоли и плазме – 21,4 (3,9 – 59,9), соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме – 8,9 (3,0 – 25,8). Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли так же в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

В опухолевых клетках у больных раком молочной железы, желудка, колоректальным раком, раком шейки матки и яичников содержится более высокий уровень тимидинфосфорилазы, способной превращать 5'-ДФУР (5'-дезокси-5-фторуридин) в ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2- дезоксиуридина монофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор N^{5-10}-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой

(ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидинтрифосфата, который, в свою очередь, крайне важен для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления. Во-вторых, в процессе синтеза РНК транскрипционные ферменты ядра могут ошибочно включить в нее ФУТФ вместо уридинтрифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита ФУ влияет незначительно. При применении препарата после приема пищи в дозе 1250 мг/м^2 на 14-й день максимальные концентрации Cmax капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'- ДФУР, ФУ и ФБАЛ составили, соответственно, 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 и 5,46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации TCmax равнялось 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 и 3,34 ч, а $AUC_{0-\infty}$ – 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 и 36,3 мкг × ч/мл, соответственно.

Распределение

Для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ связь с белками (главным образом, с альбумином) составляет 54%, 10%, 62% и 10%, соответственно.

Метаболизм

Метаболизируется в печени под воздействием карбоксилэстеразы до метаболита 5'-ДФЦТ, который затем трансформируется в 5'-ДФУР под действием цитидиндезаминазы, находящейся, в основном, в печени и опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитотоксического метаболита ФУ происходит, преимущественно, в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы. AUC для ФУ в 6-22 раза меньше чем после внутривенного болюсного введения ФУ в дозе 600 мг/м^2. Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после превращения в ФУ и метаболиты ФУ.

Далее ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов – дигидро-5-фторурацила ($ФУН_2$), 5-фторуреидопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Выведение

Период полувыведения $T_{1/2}$ капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составляет 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 и 3,23 часа, соответственно. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й день одинаковы. AUC ФУ увеличивается к 14-ому дню на 30-35% и больше не возрастает (22 день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, носят дозозависимый характер. Экскреция через почки – 95%, кишечник – 2,6%. Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57% принятой дозы. Около 3% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде.

Комбинированная терапия

Какого-либо воздействия капецитабина на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (Cmax и AUC), а также воздействия доцетаксела или паклитаксела на фармакокинетику 5'-ДФУР (основного метаболита капецитабина) не обнаружено.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Пол, наличие или отсутствие метастазов в печень до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность АЛТ и АСТ у больных раком толстой кишки не оказывали достоверного влияния на фармакокинетику 5′-ДФУР, ФУ и ФБАЛ.

Пациенты с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, обусловленных метастазами, клинически значимого изменения фармакокинетики капецитабина не происходит. Данные по фармакокинетике у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

При различной (от легкой до тяжелой) степени почечной недостаточности фармакокинетика неизмененного препарата и ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5'-ДФУР (увеличение AUC на 35% при снижении КК на 50%) и ФБАЛ (увеличение AUC на 114% при снижении КК на 50%). ФБАЛ - метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью; 5'-ДФУР – непосредственный предшественник ФУ.

Пожилой возраст

Возраст не влияет на фармакокинетику 5′-ДФУР и ФУ. AUC ФБАЛ увеличивалась у больных в возрасте 65 лет и старше (увеличение возраста на 20% сопровождалось

увеличением AUC ФБАЛ на 15%), что, вероятно, обусловлено изменением функции почек.

Раса

Фармакокинетика капецитабина не зависит от расы.

Показания к применению

Рак молочной железы

- Комбинированная терапия с доцетакселом местнораспространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда.
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического рака молочной железы резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним.

Колоректальный рак

- Адъювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения.
- Терапия метастатического колоректального рака.

Рак желудка

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к капецитабину или другим компонентам препарата.
- Гиперчувствительность к фторурацилу или производным фторпиримидина в анамнезе.
- Установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримидинов.
- Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов, типа бривудина.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Исходное содержание нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9$/л и/или тромбоцитов менее 100×10^9/л.
- Лейкопения.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

- В случае наличия противопоказаний к одному из препаратов, входящих в состав комбинированной терапии, такой препарат применять не следует.

С осторожностью

- При ишемической болезни сердца (ИБС), почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет.
- При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда.
- При дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- При анемии и стенокардии в анамнезе.
- При гипо- или гиперкальциемии.
- При заболеваниях центральной и периферической нервной системы.
- При сахарном диабете и нарушениях водно-электролитного баланса.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Во время терапии капецитабином и как минимум в течение 3 месяцев после ее окончания следует применять надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая водой, не позже чем через 30 мин после еды.

Стандартный режим дозирования

Монотерапия

Колоректальный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы

По 1250 мг/м^2 2 раза в сутки - утром и вечером (2500 мг/м^2 в сутки), в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

По 1250 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с доцетакселом 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа. Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по применению доцетаксела.

Колоректальный рак и рак желудка

В составе комбинированной терапии доза препарата Капецитовер должна быть снижена до 800 – 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или до 625 мг/м^2 2 раза в сутки при непрерывном режиме. Добавление бевацизумаба к комбинированной терапии не влияет на начальную дозу препарата Капецитовер. Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина и оксалиплатина в соответствии с инструкцией по применению цисплатина и оксалиплатина при применении их в комбинации с препаратом Капецитовер.

В адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии рекомендованная продолжительность терапии препаратом Капецитовер составляет 6 месяцев, т.е. 8 курсов.

В комбинации с цисплатином

По 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с цисплатином (80 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 2 ч, первая инфузия назначается в 1-й день цикла). Первая доза препарата Капецитовер назначается вечером в 1-й день цикла терапии, последняя - утром на 15-й день.

В комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом

По 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза препарата Капецитовер назначается вечером в 1-й день цикла терапии, последняя - утром на 15-й день. Бевацизумаб вводится в дозе 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в 1-й день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2, в/в инфузия в течение 2 ч.

В комбинации с эпирубицином и препаратом на основе платины

По 625 мг/м^2 2 раза в сутки в непрерывном режиме в комбинации с эпирубицином (50 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в болюсно, начиная с первого дня цикла) и препаратом на основе платины. Препарат на основе платины (цисплатин в дозе 60 мг/м^2 или оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2) должен быть введен в 1-й день цикла в виде в/в инфузии в течение 2 ч, далее 1 раз в 3 недели.

В комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом

По 800 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом. Иринотекан вводится в дозе 200 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в 1-й день цикла. Бевацизумаб вводится в дозе 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в 1-й день цикла.

Расчет стандартной и сниженной дозы капецитабина для начальной дозы

1250 мг/м^2 или 1000 мг/м^2 (таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Стандартная и сниженная дозы капецитабина для начальной дозы 1250 мг/м^2, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела

	Доза – по 1250 мг/м^2 два раза в сутки				
	Полная доза 1250 мг/м^2	Число таблеток 150 мг или 500 мг на каждый прием (два раза в сутки, утром и вечером)		Сниженная доза (75% от начальной дозы) 950 мг/м^2	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 625 мг/м^2
Площадь поверхности тела (м^2)	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (мг)
≤ 1.26	1500	-	3	1150	800
1.27-1.38	1650	1	3	1300	800
1.39-1.52	1800	2	3	1450	950
1.53-1.66	2000	-	4	1500	1000
1.67-1.78	2150	1	4	1650	1000
1.79-1.92	2300	2	4	1800	1150
1.93-2.06	2500	-	5	1950	1300
2.07-2.18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2.19	2800	2	5	2150	1450

Таблица 2. Стандартная и сниженная дозы капецитабина для начальной дозы 1000 мг/м^2, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела

	Доза – по 1000 мг/м^2 два раза в сутки				
	Полная доза 1000 мг/м^2	Число таблеток 150 мг или 500 мг на каждый прием (два раза в сутки, утром и вечером)		Сниженная доза (75% от начальной дозы) 750 мг/м^2	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 500 мг/м^2
Площадь поверхности тела (м^2)	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	Доза на прием, мг	Доза на прием, мг
≤ 1.26	1150	1	2	800	600
1.27-1.38	1300	2	2	1000	600
1.39-1.52	1450	3	2	1100	750
1.53-1.66	1600	4	2	1200	800
1.67-1.78	1750	5	2	1300	800
1.79-1.92	1800	2	3	1400	900
1.93-2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07-2.18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2.19	2300	2	4	1750	1100

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические явления при лечении препаратом Капецитовер можно устранить симптоматической терапией и/или коррекцией дозы препарата Капецитовер (прервав лечение или уменьшив дозу препарата). Если дозу пришлось снизить, нельзя увеличивать

ее впоследствии. Если по оценке лечащего врача токсический эффект препарата Капецитовер не носит серьезного или угрожающего жизни пациента характера, лечение может быть продолжено в начальной дозе без уменьшения или прерывания терапии.

При токсичности 1-ой степени дозу не меняют. При токсичности 2-ой и 3-ей степени применение препарата следует прервать. При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1-ой степени, проведение терапии может быть возобновлено в полной дозе или скорректировано согласно рекомендациям, указанным в таблице 3.

При развитии признаков токсичности 4 степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1-ой степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50% от прежней.

Следует немедленно прекратить прием препарата при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата, то эти дозы не восполняют.

Гематологическая токсичность

Терапию капецитабином следует прервать при обнаружении признаков гематологической токсичности 3-ей или 4-ой степени.

Ниже приводятся рекомендации по изменению дозы в случае развития токсических явлений, связанных с его применением.

Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата Капецитовер

Степень токсичности по **NCIC CTC***	Изменение дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла (**%** от начальной дозы)
Степень 1	Продолжать в той же дозе	Продолжать в той же дозе
Степень 2		
- при 1-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	100%
- при 2-м появлении		75%
- при 3-м появлении		50%
- при 4-м появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 3		
- при 1-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
- при 2-м появлении		50%
- при 3-м появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 4		
- при 1-м появлении	Полностью прекратить терапию или, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
- при 2-ом появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо

* Использованы критерии Национального онкологического института Канады (NCIC CTC, версия 1). Критерии токсичности ладонно-подошвенного синдрома и гипербилирубинемии подробно описаны в разделе «Меры предосторожности при применении».

Таблица 4. Критерии степеней гематологической токсичности CTC-NCIC (Clinical Trial Centre, National Cancer Institute, Canada)

	Степень 0	**Степень I**	**Степень II**	**Степень III**	**Степень IV**
Гемоглобин	Норма	10,0 г/дл - Норма	8,0 —10,0 г/дл	6,5 — 7,9 г/дл	< 6,5 г/дл
Лейкоциты — 10^9/л	> 4,0	3,0 — 3,9	2,0 — 2,9	1,0 — 1,9	< 1,0
Гранулоциты — 10^9/л	> 2,0	1,5 — 1,9	1,0 — 1,4	0,5 — 0,9	< 0,5
Тромбоциты — 10^9/л	Норма	75,0 – Норма	50,0 — 74,9	25,0 – 49,9	< 25,0
Кровопотеря	Отсутствует	Умеренная, не требующая трансфузии	Значительная, требующая до 1-2 трансфузии	Значительная, требующая до 3-4 трансфузий	Массивная, требующая свыше 4 трансфузий

Общие рекомендации при комбинированной терапии

В случае возникновения явлений токсичности при проведении комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по коррекции дозы препарата Капецитовер, указанных в таблице 3, и соответствующих рекомендаций в инструкциях по применению других препаратов. В начале цикла терапии, если ожидается отсрочка с приемом препарата Капецитовер или другого препарата, следует отложить прием всех препаратов до тех пор, пока не будут достигнуты условия для возобновления терапии всеми препаратами. Если во время проведения цикла комбинированной терапии явления токсичности, по мнению врача, не связаны с применением препарата Капецитовер, то терапию препаратом Капецитовер следует продолжить, а дозу другого препарата корректировать в соответствии с рекомендациями инструкции по его применению. Если другой препарат приходится отменить, лечение препаратом Капецитовер можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии препаратом Капецитовер. Данные рекомендации применимы в отношении всех показаний и всех особых групп пациентов.

Коррекция дозы в особых случаях

Нарушение функции печени у больных с метастазами в печень

Не требуется изменение начальной дозы у пациентов с метастазами в печень и легким или средней степени нарушением функции печени. Однако этих пациентов следует тщательно наблюдать. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Нарушение функции почек

Рекомендуется снижение начальной дозы до 75% от 1250 мг/м^2 у пациентов с исходной почечной недостаточностью средней степени (КК 30-50 мл/мин, по формуле Cockroft-Gault), не требуется коррекции дозы при начальной дозе 1000 мг/м^2. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (КК 51-80 мл/мин) коррекции начальной дозы не требуется. В случае возникновения у пациента нежелательного явления 2-ой, 3-ей или 4-ой степени тяжести, необходим его тщательный мониторинг и немедленный перерыв проводимой терапии с целью последующей коррекции дозы препарата в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 3.

Если рассчитанный клиренс креатинина снизился во время проведения терапии до уровня менее 30 мл/мин, терапию препаратом Капецитовер следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы препарата при почечной недостаточности средней степени относятся как к монотерапии, так и к комбинированной терапии. Расчёт дозы указан в таблицах 1 и 2.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Капецитовер у детей не изучалась.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекция начальной дозы *при монотерапии* капецитабином не требуется. Однако тяжелые нежелательные явления 3-ей и 4-ой степени, связанные с проводимой терапией, развивались у пациентов старше 80 лет чаще, чем у более молодых.

При применении капецитабина *в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами у* пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) нежелательные реакции 3-ей и 4-ой степени тяжести, а также нежелательные реакции, потребовавшие отмены терапии, отмечались чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов пожилого возраста.

При лечении *в комбинации с доцетакселом* у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечалось увеличение частоты нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени и серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией. Для пациентов в возрасте 60 лет и старше, которые будут получать комбинацию капецитабина с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу капецитабина до 75% (950 мг/м^2 2 раза в сутки). Расчет дозы приведен в таблице 1. Если нет проявления токсичности, доза может быть поднята до 1250 мг/м^2 2 раза в сутки.

Побочное действие

Наиболее частыми и/или клинически значимыми нежелательными явлениями (НЯ), связанными с приемом препарата, были НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, повышенная утомляемость, астения, анорексия, кардиотоксичность, нарушение функции почек, тромбозы/эмболии.

Частота развития побочных реакций изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥1/1000 до < 1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), в том числе отдельные сообщения.

Монотерапия капецитабином:

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - герпес вирусная инфекция, назофарингит, инфекция нижних дыхательных путей; нечасто - сепсис, инфекция мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: нечасто – липома.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - нейтропения, анемия; нечасто - фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализованного соотношения, удлинение протромбинового времени.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - повышенная чувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – анорексия; часто – дегидратация, снижение массы тела; нечасто - снижение аппетита, сахарный диабет, гипокалиемия, расстройство пищеварения, гипертриглицеридемия.

Нарушения психики: часто – бессонница, депрессия; нечасто – спутанность сознания, панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, вялость, головокружение (кроме вертиго), парестезии, дисгевзия (извращение вкуса); нечасто - афазия, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение глаз; нечасто - снижение остроты зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго, боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - стенокардия, в том числе нестабильная, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения; частота неизвестна - кардиомиопатия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, желудочковые экстрасистолы.

Нарушения со стороны сосудов: часто – тромбофлебит, нечасто - тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления (АД), петехии, понижение АД, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея, нечасто – эмболия легочной артерии, пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея, рвота, тошнота, стоматит (в т.ч. язвенный), боли в животе; часто – желудочно-кишечное кровотечение, запор, боли в эпигастрии, диспепсия, метеоризм, сухость во рту; нечасто - кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль внизу живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гипербилирубинемия, изменение функциональных тестов печени; нечасто – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей); часто – кожная сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи, кожный зуд, гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, шелушение кожи, дерматит, нарушение пигментации кожи, изменения ногтей; нечасто - волдырь, язвы кожи, реакции фотосенсибилизации, крапивница, ладонная эритема, отек лица, пурпура, лучевой дерматит; редко - трещины кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - боль в конечностях, боль в спине, артралгии; нечасто - опухание суставов, боль в костях, лицевая боль, скованность, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышение концентрации креатинина в плазме крови.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - вагинальные кровотечения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышенная утомляемость, астения, повышенная сонливость; часто – лихорадка, слабость,

периферические отеки, недомогание, боль в груди; нечасто – отеки, озноб, гриппоподобный синдром, дрожь, повышение температуры тела.

Применение капецитабина в комбинированной терапии

Нежелательные реакции, перечисленные при монотерапии, могут наблюдаться с большей частотой при применении капецитабина в комбинированной терапии.

Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались дополнительно к таковым при монотерапии:

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — кандидоз слизистой оболочки полости рта; опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, инфекции, герпес полости рта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — лейкопения, анемия, тромбоцитопения, нейтропения (в том числе нейтропения 3-4 степени, ассоциированная с повышением температуры тела выше 38°С); часто – миелосупрессия, фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто - повышенная чувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — снижение массы тела, снижение аппетита; часто - гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипо/гиперкальциемия, гипергликемия.

Нарушения психики: часто - расстройства сна, тревога.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль; часто - нейротоксичность, тремор, невралгия, гипестезия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – повышенное слезоотделение, часто - нарушения зрения, сухость глаз, боль в глазах, нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – звон в ушах, тугоухость.

Нарушения со стороны сердца: часто – фибрилляция предсердий, ишемия/инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто - отек нижних конечностей, тромбозы/эмболии, повышение АД; часто - гиперемия, снижение АД, гипертонический криз, «приливы», флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - дизестезия глотки, боль в горле; часто - носовое кровотечение, дисфония, ринорея, боль в глотке и гортани.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - запор, диспепсия;

часто – икота, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, язвы полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, кровотечение из прямой кишки, боль внизу живота, дизестезия, парестезия и гипестезия в области рта, дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция, изменение ногтей; часто - гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - миалгия, артралгия, боль в конечностях; часто - боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - температурная непереносимость, лихорадка, слабость, вялость; часто - боль, воспаление слизистой оболочки, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, кровоподтеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия.

В клинических исследованиях и при применении капецитабина регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с приемом капецитабина не установлена.

При терапии капецитабином в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами часто (но менее чем у 5% пациентов) сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности (2%) и ишемии/инфаркта миокарда (3%).

Постмаркетинговый опыт применения капецитабина

Во время клинического применения капецитабина обнаружены следующие НЯ, редко встречаемые:

Нарушения со стороны органа зрения: редко - поражение роговицы, включая кератит, точечный кератит, стеноз слезного канальца неуточненный.

Нарушения со стороны сердца: редко - фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: редко - вазоспазм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – печеночная недостаточность и холестатический гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - кожная форма красной волчанки; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - острая почечная недостаточность как следствие дегидратации, в том числе с летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Диарея

Лечение капецитабином может вызвать развитие диареи, иногда тяжелой. Возникновение диареи во время лечения препаратами капецитабина отмечали у 50% больных.

С повышенным риском развития диареи статистически достоверно связывают следующие ковариаты: повышение начальной дозы капецитабина (в граммах), увеличение продолжительности лечения (недели), увеличение возраста пациента (прирост на 10 лет), женский пол. Со снижением риска развития диареи статистически достоверно связаны следующие ковариаты: повышение кумулятивной дозы капецитабина (0,1 • кг) и увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель лечения.

Пациентов с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, проводя им регидратацию и восстанавливая водно-электролитный баланс при дегидратации. По показаниям как можно раньше рекомендуется принимать стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид).

Кардиотоксичность

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при применении других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, кардиогенный шок, внезапную смерть, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения ЭКГ (в том числе очень редко – удлинение QT). Эти побочные эффекты более характерны для пациентов с ИБС. Нарушения сердечного ритма (в том числе фибрилляция желудочков, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», брадикардия), стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и кардиомиопатии были зарегистрированы у пациентов, получающих капецитабин. При применении капецитабина у пациентов с клинически значимым заболеванием сердца, аритмиями и стенокардией необходимо проявлять осторожность.

Энцефалопатия

Кроме указанных побочных реакций, монотерапия капецитабином ассоциировалась с возникновением энцефалопатии с частотой <0,1%.

Побочные реакции в специальных группах пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов в возрасте ≥ 60 лет, получавших монотерапию капецитабином и комбинированную терапию с доцетакселом, отмечен повышенный риск частоты возникновения серьезных побочных реакций, в сравнении с пациентами в возрасте < 60 лет. У большинства пациентов в возрасте ≥ 60 лет, получавших комбинированную терапию с доцетакселом, выявляли более раннее прекращение лечения в результате побочных реакций по сравнению с пациентами в возрасте < 60 лет.

Пол

Женский пол статистически достоверно ассоциируется с повышенным риском развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, а также снижением риска развития нейтропении.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек до начала лечения, получавших монотерапию капецитабином, отмечено повышение частоты побочных реакций III и IV степени, связанное с лечением, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36% — у пациентов без нарушения функции почек, 41% — с легкой почечной недостаточностью и 54% — с почечной недостаточностью средней степени). У пациентов почечной недостаточностью средней степени чаще возникала необходимость в снижении дозы (44%) по сравнению с 33 и 32% пациентов без почечной недостаточности и с легкой почечной недостаточностью соответственно, и чаще отмечена преждевременная отмена лечения.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, мукозит, раздражение желудочно-кишечного тракта и кровотечения, а также угнетение функции костного мозга.

Лечение: должно включать стандартный комплекс терапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на коорекцию клинических симптомов и предупреждение возможных осложнений.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Антикоагулянты кумаринового ряда: капецитабин усиливает эффекты антикоагулянтов кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), что может приводить к нарушению показателей свертывания и кровотечениям через несколько дней или месяцев от начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях – в течение 1 месяца после ее завершения. После однократного введения 20 мг варфарина капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57% и величину международного нормализованного отношения (МНО) на

91%. При одновременном приеме капецитабина и антикоагулянтов кумаринового ряда необходимо тщательно следить за показателями протромбинового времени или МНО, дозу коагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

Субстраты изофермента CYP2C9: исследования по взаимодействию капецитабина и других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP2C9 системы цитохрома P450, не проводились. Необходимо соблюдать осторожность при назначении капецитабина с этими препаратами.

Фенитоин: капецитабин увеличивает концентрацию фенитоина в плазме.

Предполагается, что в его основе лежит подавление изофермента CYP2C9 под влиянием капецитабина. У больных, принимающих капецитабин одновременно с фенитоином, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Антациды, содержащие алюминия и магния гидрооксид: немного повышают концентрации капецитабина и одного метаболита (5'-ДФЦТ) в плазме крови; на три основных метаболита (5'-ДФУР, ФУ и ФБА) капецитабина они не влияют.

*Кальция фолинат (*Лейковорин*)* не влияет на фармакокинетику капецитабина и его метаболитов, но может усиливать токсический эффект капецитабина.

Соривудин и его аналоги: описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривоудина и ФУ, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы). Это взаимодействие потенциально может привести к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Следует соблюдать как минимум четырехнедельный интервал между окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами (включая бривудин) и началом лечения капецитабином.

Оксалиплатин: значимой разницы в экспозиции капецитабина и метаболитов оксалиплатина (свободной платины или общей платины), независимо от присутствия бевацизумаба, не отмечено.

Бевацизумаб: клинически значимого эффекта бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина или его метаболитов не отмечено.

Аллопуринол: отмечено взаимодействие между аллопуринолом и ФУ с возможным снижением эффективности ФУ. В связи с этим следует избегать одновременного применения капецитабина и аллопуринола.

Интерферон альфа: максимально переносимая доза капецитабина - 2000 мг/м^2 в сутки при одновременном приеме с интерфероном альфа-2а (3 млн МЕ/м^2 в сутки) по сравнению с дозой капецитабина 3000 мг/м^2 в сутки при монотерапии.

Лучевая терапия: максимальная переносимая доза капецитабина в режиме монотерапии при стандартном режиме дозирования - 3000 мг/м^2 в сутки, при комбинированном

применении с лучевой терапией колоректального рака (с понедельника по пятницу в течение 6 недель) - 2000 мг/м^2 в сутки.

Особые указания

Терапию капецитабином проводят под тщательным медицинским контролем. Большинство нежелательных явлений обратимы и не требуют полной отмены препарата, хотя может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене препарата.

Побочные эффекты, ограничивающие дозу капецитабина: диарея, боли в животе, тошнота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром.

Лечение капецитабином может вызвать *диарею*, иногда тяжелую. Пациентов с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, проводя им регидратацию и возмещение потери электролитов в случае дегидратации. По показаниям, как можно раньше, рекомендуется применять стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид). Диарея II степени по критериям Национального онкологического института Канады (NCIC CTC, версия 2) определяется как увеличение количества дефекаций до 4–6 раз в сутки или дефекации ночью; диарея III степени — как увеличение количества дефекаций до 7–9 раз в сутки или недержание кала и мальабсорбция. Диарея IV степени определяется как увеличение количества дефекаций ≥10 раз в сутки или массивная диарея с примесями крови, или необходимость назначения парентеральных вливаний. При необходимости дозу капецитабина следует снизить.

Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может развиться у пациентов с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей. Дегидратация может стать причиной развития острой почечной недостаточности, в отдельных случаях с летальным исходом, особенно у пациентов с нарушением функции почек на момент начала терапии или в случае, если пациент принимает капецитабин одновременно с препаратами, обладающими нефротоксическим действием. При развитии дегидратации 2 степени или выше лечение капецитабином следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата капецитабина следует корректировать в соответствии с рекомендациями.

Спектр *кардиотоксичности* при лечении капецитабином аналогичен таковому при применении других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ. Эти нежелательные явления более характерны для пациентов, страдающих ИБС. Следует

соблюдать осторожность у пациентов с клинически значимым заболеванием сердца, аритмией и стенокардией в анамнезе.

По данным клинического применения капецитабина выявлено развитие тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), в ряде случаев с летальным исходом. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения капецитабина прием препарата следует прекратить и не возобновлять.

При применении капецитабина сообщалось о случаях развития *гипо- и гиперкальциемии.* Следует соблюдать осторожность у пациентов с гипо- и гиперкальциемий.

Заболевания центральной или периферической нервной системы: следует соблюдать осторожность при применении капецитабина у пациентов с заболеванием центральной или периферической нервной системы, например метастазами в головной мозг или нейропатией.

Сахарный диабет или нарушение водно-электролитного баланса: при применении капецитабина у пациентов с сахарным диабетом или нарушением водно-электролитного баланса необходимо проявлять осторожность, поскольку применение капецитабина может приводить к ухудшению их течения.

Офтальмологические осложнения: следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями глаз в анамнезе, с целью мониторинга офтальмологических осложнений (поражения роговицы, включая кератит, точечный кератит).

В редких случаях отмечаются тяжелые явления токсичности, ассоциированные с ФУ, в виде стоматита, диареи, нейтропении и нейротоксичности, обусловленные недостаточной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). Нельзя исключить связь между сниженной активностью ДПД и более выраженной потенциально летальной токсичностью ФУ.

Проявлением кожной токсичности является развитие *ладонно-подошвенного синдрома* 1-3 степени тяжести (синонимы – ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Время до развития при монотерапии составляет в среднем 79 дней (в диапазоне от 11 до 360 дней). Ладонно-подошвенный синдром 1 степени не нарушает повседневной активности пациента и проявляется онемением, дизестезиями и парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2 степени проявляется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3 степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование

пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной активности. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2 или 3 степени применение капецитабина нужно прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1 степени; при следующем возникновении синдрома 3 степени дозу капецитабина нужно уменьшить. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии капецитабином.

Витамин В6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при применении капецитабина в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина.

Если в связи с лечением капецитабином отмечается гипербилирубинемия, превышающая верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), превышающее верхнюю границу нормы более чем в 2.5 раза, применение капецитабина следует прервать. Его можно возобновить при снижении концентрации билирубина и активности «печеночных» трансаминаз ниже указанных пределов.

У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и пероральные антикоагулянты - производные кумарина, необходимо тщательно мониторировать показатели свертываемости (протромбиновое время или МНО) и подбирать дозу антикоагулянта.

Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста

Частота токсических явлений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60-79 лет, получавших монотерапию капецитабином, не отличалась от таковой в общей популяции пациентов. У пациентов 80 лет и старше обратимые желудочно-кишечные расстройства 3 и 4 степени, такие как диарея, тошнота и стоматит, развивались чаще. У пациентов ≥ 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 65 лет. При анализе данных безопасности у пациентов ≥ 60 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и доцетакселом, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при применении капецитабина у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении ФУ, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести была выше у пациентов почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии капецитабином должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение капецитабина неизвестно.

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Капецитабин обладает небольшим или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные явления как головокружение, слабость или тошнота, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 500 мг.

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

60 таблеток (для дозировки 150 мг) и 60 или 120 таблеток (для дозировки 500 мг) в банку из полипропилена или полиэтилена низкого давления с крышкой навинчиваемой.

Каждую банку или 6 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 150 мг), или 12 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 500 мг) вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ОАО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства и принятия претензий: 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14,

тел: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71.

Начальник Медицинского управления



Г.А. Кузнецова